



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

T E S I S.

*INDICE DE CHOQUE, LACTATO Y EXCESO DE BASE COMO PREDICTORES DE CHOQUE EN PACIENTES
SEPTICOS DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO
LICEAGA" O.D*

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA DE URGENCIAS.

PRESENTA:

DR. DIEGO ARMANDO SANTILLÁN SANTOS

TUTOR:

DR. HUMBERTO FEDERICO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ANTONIO MÉRIDA GARCÍA.

CIUDAD DE MÉXICO. JULIO 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. GABRIELA ELEINE GUTIÉRREZ UVALLE.

**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA O.D”.**

DRA. GABRIELA ELEINE GUTIÉRREZ UVALLE.

**TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA O.D”.**

DR. HUMBERTO FEDERICO HERNÁNDEZ.

**TUTOR DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA O.D”.**

DR. JOSÉ ANTONIO MÉRIDA GARCÍA.

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA O.D**

DEDICATORIA:

- A Dios por permitirme alcanzar un sueño que parecía imposible, por darme la fuerza para continuar preparándome.

- A mis padres y hermana que nunca dejaron de confiar en mí a pesar de la adversidad, por su presencia, tolerancia, apoyo y amor.

- A mi esposa, por su compañía, apoyo y gran amor que siempre fortalecen mi vida.

- A mis maestros del Servicio de Urgencias de mi querido Hospital General de México por todas sus enseñanzas y toda la paciencia que me permitieron formarme como especialista.

- A todos mis pacientes que sin quererlo me han prestado lo más importante que se tienen en este mundo, por los que hoy siguen con vida y los que siempre lucharon hasta el final.

A TODOS ELLOS.....

GRACIAS.

INDICE.

➤ MARCO TEÓRICO.....	5
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
➤ JUSTIFICACIÓN.....	19
➤ OBJETIVOS.....	21
➤ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
➤ HIPÓTESIS.....	21
➤ CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	22
➤ REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	22
➤ MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
➤ ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
➤ RESULTADOS.....	23
➤ CONCLUSIÓN.....	27
➤ BIBLIOGRAFÍA.....	30

MARCO TEORICO

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a un proceso infeccioso y representa un reto a nivel mundial.

Cuando evoluciona a choque séptico y disfunción orgánica múltiple su mortalidad llega a ser de 27 a 59%, produciendo estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención³.

El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, es un hospital gubernamental con 987 camas censadas, con promedio de 45 896 ingresos anuales, con un porcentaje de ocupación del 80.17%, un promedio día-cama de 5.6 y un índice de rotación de más del 48.93.²

La sepsis es la respuesta sistémica a la infección, definido como una respuesta exagerada sin control del sistema inmunológico ante un agente infeccioso. Anteriormente la guía de “sobreviviendo a la sepsis” del 2008 refería que la definición de sepsis tenía que cumplir obligatoriamente los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, asociado con foco infeccioso sospechado o confirmado, lo que abarcaba a un gran número de pacientes que cumplirían la definición. Hoy en día, con las guías actuales de la campaña publicada en 2013 ha cambiado la definición eliminando al SIRS y definiendo a la sepsis como un foco infeccioso sospechado o confirmado asociado por lo menos a alguna de las variables que pueden ser hemodinámicas, sistémicas, inflamatorias y de disfunción orgánica múltiple; propuestas en la nueva guía, lo que hará más grande el universo de pacientes que cumplirán la definición actual.

La incidencia de sepsis es alta en EUA, así como en otras partes del planeta, esto es corroborado en el estudio de Martin y cols. en el que de 750 millones de altas hospitalarias, estimaron que la incidencia ajustada de sepsis aumentó 8.7% por año en el periodo comprendido de 1979 a 2000, lo que se traduce en que se incrementó de 87.2 casos por 100 000 en 1979 a 240 casos por 100 000 en el año 2000².

Para comenzar el abordaje de este trabajo es necesario comprender los mecanismos que suceden en el organismo humano cuando es infectado por gérmenes que producen respuesta inmunológica sistémica; de acuerdo al último consenso de sepsis publicado en 2016 donde intervinieron la Sociedad Europea de Medicina Crítica, y la Sociedad de

Medicina Crítica; se estructuró el término sepsis proponiendo este término como una “disfunción orgánica secundaria a una respuesta del huésped exagerada, secundaria a una infección que pone en peligro la vida”, por lo que se han propuesto nuevos criterios de sospecha de SEPSIS como lo es el **quickSOFA**, el cual consiste en la evaluación rápida y sencilla de tres criterios:

- 1) Escala de coma de Glasgow <13
- 2) Presión arterial sistólica < 100mmhg
- 3) Frecuencia respiratoria >22x´

En donde el encontrar dos criterios nos hace sospechar de un probable proceso séptico en el 73% de los pacientes evaluados. Así mismo permite una discriminación aun mayor que permitirá menos pacientes sépticos sub diagnosticados. El término sepsis grave quedó en el pasado al considerar el proceso séptico ya como una entidad grave por sí misma, por lo que ahora se tomarán en cuenta los marcadores de falla multiorgánica.

En comparación con la campaña ***Surviving Sepsis*** del 2012 donde refieren el término de sepsis como la presencia (probable o documentada) de infección, acompañada de manifestaciones de respuesta sistémica. Sepsis grave se acompaña de además de disfunción orgánica o hipoperfusión tisular⁴. Por este motivo se presenta la tabla que muestra los criterios necesarios para diagnosticar sepsis. Así como condiciones clínicas y bioquímicas que conllevan a sospechar inicio de falla orgánica (tabla 2)

TABLA 2 SEPSIS GRAVE

Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección)

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio

Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos

Lesión pulmonar aguda con $Pao_2/FiO_2 < 250$ con ausencia de neumonía como foco de infección

Lesión pulmonar aguda con $Pao_2/FiO_2 < 200$ por neumonía como foco de infección

Creatinina > 2,0 mg/dL (176,8 μ mol/L)

Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2 μ mol/L)

Recuento de plaquetas < 100 000 μ L

Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

TABLA 1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO O SEPSIS

Infección, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:	
Variables generales	
Fiebre (> 38,3°C)	
Hipotermia (temperatura base < 36°C)	
Frecuencia cardíaca > 90/min ⁻¹ o más de dos sd por encima del valor normal según la edad	
Taquipnea	
Estado mental alterado	
Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (> 20 mL/kg ml/kg durante más de 24 h)	
Hiperglucemia (glucosa en plasma > 140 mg/dL o 7,7 mmol/l) en ausencia de diabetes	
Variables inflamatorias	
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC] > 12 000 μL^{-1})	
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos [WBC] < 4 000 μL^{-1})	
Recuento de WBC normal con más del 10% de formas inmaduras	
Proteína C reactiva en plasma superior a dos sd por encima del valor normal	
Procalcitonina en plasma superior a dos sd por encima del valor normal	
Variables hemodinámicas	
Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg en adultos o inferior a dos sd por debajo de lo normal según la edad)	
Variables de disfunción orgánica	
Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)	
Oliguria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)	
Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL or 44,2 $\mu\text{mol/L}$	
Anomalías en la coagulación (RIN > 1,5 o aPTT > 60 s)	
Íleo (ausencia de borborigmos)	
Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000 μL^{-1})	
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL o 70 $\mu\text{mol/L}$)	
Variables de perfusión tisular	
Hyperlactatemia (> 1 mmol/L)	
Reducción en llenado capilar o moteado	

WBC = glóbulo blanco; PAS = presión arterial sistólica; PAM = presión arterial media; RIN = razón internacional normalizada; aPTT = tiempo de trombolastina parcial activado.

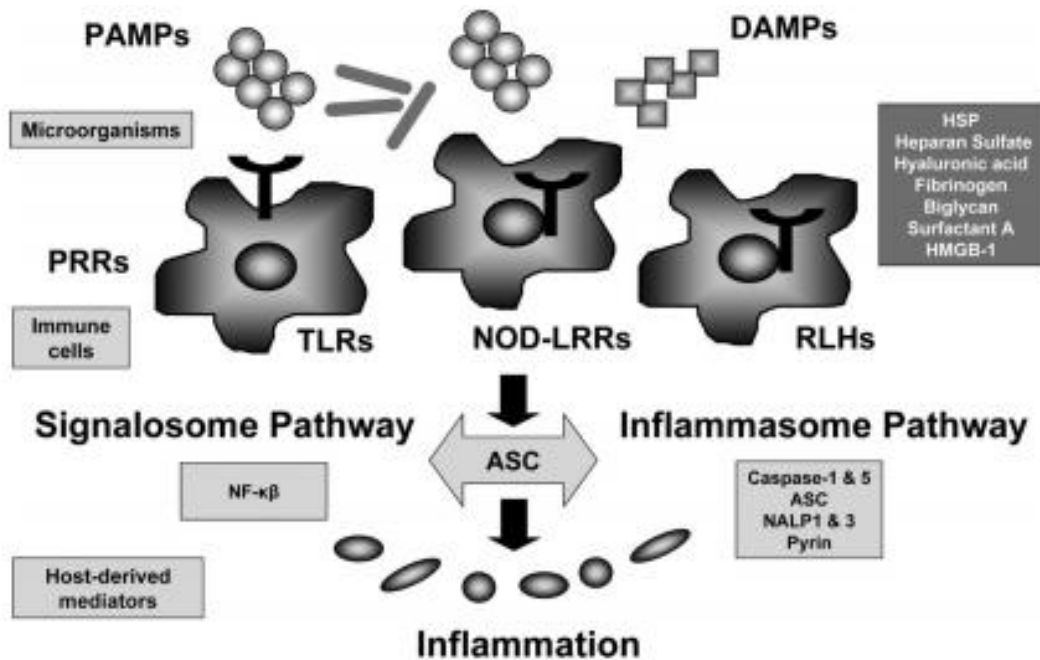
Los criterios para el diagnóstico de sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación o infección con hipotermia o hipertermia (temperatura rectal > 38,5° o < 35°C), taquicardia (puede no observarse en pacientes hipotérmicos) y al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

Es importante considerar que los criterios descritos como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no se han desechado, continúan vigentes para la consideración de respuesta sistémica ante una infección.

Durante la respuesta inflamatoria existen diversos mecanismos que ocurren durante la infección; el complejo que se forma al activar los receptores tipo **TOLL**, los cuales regulan la respuesta inmunitaria como primera línea de defensa. Durante la señalización del sistema inmunitario y la respuesta del mismo se crea un conflicto entre la respuesta para proporcionar defensa y el daño que causa una respuesta tan exagerada. La señalización inmunológica inicia al activar el receptor TIPO TOLL los cuales pertenecen a una familia de receptores que identifican patrones de proteínas asociadas a patógenos, de igual forma los **NOD-LRR** (receptor de repetición de leucina); **RIG-I** (Receptor inducible con ácido retinoico de tipo helicadas); estas familias de receptores inician la activación celular inmunitaria. Las bacterias tanto las Gram positivas como Gram negativas, y los hongos;

tienen moléculas que se denominan **PAMPs** (patrones de reconocimiento asociado a patógenos); los cuales estimulan a las familia previamente descritas. Durante la activación celular se lleva a cabo la producción de moléculas secundarias a dicho proceso denominada **DAMPs** (Moléculas asociadas a daño). Ambas moléculas activan vías transmembrana que producen como vía final la producción de citosinas, quimiocinas y factores de reactante aguda⁵.



De acuerdo a la respuesta celular, las células mieloides (neutrófilos y monocitos/macrófagos) son las encargadas de contener enzimas proteolíticas capaces de generar reactantes de oxígeno que destruirán agentes patógenos. De las primeras respuestas que realiza el huésped posterior a la activación de los receptores de la familia TOLL se encuentra la activación prematura de neutrófilos, activación durante la migración así como la liberación precoz de citocinas proinflamatorias. La interacción de estas células inflamatorias con el endotelio es determinante para la progresión de la cadena inflamatoria, por medio de moléculas como selectinas e integrinas se lleva a cabo la diapédesis trascendental para la respuesta inmune. Por medio de moléculas como la P-selectina, E-selectina y L-selectina es cómo interactúan las plaquetas, células inflamatorias y leucocitos respectivamente.

El rol de la apoptosis inducida por sepsis se ha podido demostrar en diferentes tejidos, como el pulmonar, diafragma y renal. Esta respuesta del huésped está constituido por la

activación de distintas vías de activación tanto intrínsecas como extrínsecas, ambas confluyen en la respuesta mitocondrial a diferentes señalizaciones activando a las familias de las caspasas produciendo una muerte celular programada.

La presencia de patógenos de distintos tipos inician la activación inflamatoria con resultado de mediadores quimiotácticos que modifican la transcripción de diversas moléculas encargadas de continuar con la cascada inflamatoria. El factor kappa-B (NF-kB) es un dímero compuesto por familia de proteínas tipo Relish, se han identificado distintos tipos de NF-kB en los mamíferos como el tipo 1 y tipo 2; donde este se compone por dos dominios de inmunoglobulina, se encuentra en interacción continua con moléculas inhibitorias (IκB); cuando este se separa del NF-kB se debe a la presencia de citoquinas inflamatorias las cuales fosforilan degradando a las moléculas inhibitorias permitiendo la interacción con el ácido dexisorribonucleico (ADN) promoviendo el fenómeno apoptótico⁸

La fosforilación del factor inhibitorio del NF-kB se lleva a cabo dentro del núcleo posterior a la activación de vías inflamatorias, las cuales son llamadas proteasomas 26s, p50, p65 las cuales se desacoplan y activan las vías de transcripción para modificar la actividad celular.

Se han estudiado diversos modelos que tratan de modificar la activación del NF-kB durante el proceso séptico, como por ejemplo antioxidante pirrolidina, ditiocarbamatos; los cuales disminuyen la activación y la expresión de los genes dependientes del factor en cuestión. De igual forma se han utilizado N-acetil cisteína los cuales disminuyen las concentraciones de NF-kB⁸

La disfunción mitocondrial ha permitido conocer aún más cómo se inicia el proceso de disfunción orgánica. Durante el proceso séptico se presenta disminución en el consumo de oxígeno asociados altos niveles de presión de oxígeno lo que lleva a la muerte celular. Existe disminución de glutatión que es un importante antioxidante mitocondrial en conjunto de reactantes de oxígeno lo cual bloquea la formación de ATP. Este proceso se ha denominado “hipoxia citopática”, lo que agrava la disfunción mitocondrial, el proceso de señalización y exacerba la disfunción sistémica.

Sobre el impacto en la microcirculación es necesario mencionar al endotelio; el cual se reconoce como el órgano más extenso de la anatomía humana, el cual participa como

modulador de la respuesta inflamatoria sistémica, así como regulador del tono vascular y permeabilidad.

En un estudio realizado por London y cols, donde refieren la lesión endotelial como problemática esencial en estados sépticos. Ellos describen las vías de señalización que involucran las proteínas Slit y Robo las cuales son las involucradas en la permeabilidad vascular. La presencia de componentes de unión intercelular como la **VE-cadherina** presente en el endotelio que participa en la migración leucocitaria y en la permeabilidad endotelial. Este complejo de unión se mantiene estable gracias a la presencia de la proteína **p120-catenina** la cual en presencia citoquinas y diversos mediadores inflamatorios se separa de la VE-cadherina provocando alteraciones intercelulares endoteliales. London y cols. Refieren que el receptor Robo4 en la célula endotelial estimulada por la proteína ***Slit*** promueve el reforzamiento de unión entre la **VE-cadherina** y la proteína P120 disminuyendo la incidencia de lesión intercelular endotelial⁷.

Estos mecanismos activados a nivel sistémico son los que conllevan a la disfunción orgánica múltiple que en la gran mayoría es la causa principal de fallecimiento en los pacientes.

De acuerdo a la literatura mundial la identificación precoz de un paciente séptico es fundamental para una evolución favorable, por lo que según las últimas publicaciones de sepsis recomiendan la identificación rápida de estos pacientes; así mismo la utilización de diversos biomarcadores e índices cada vez se vuelve más necesario ya que en el servicio de urgencias al ser de primer contacto es necesario una herramienta que nos oriente a predecir complicaciones hemodinámicas como choque del paciente ya identificado con sepsis. Por lo anterior procederemos a mencionar las variables a valorar en este estudio; siendo el índice de choque el primero de ellos.

El índice de choque (IC) es definido como la razón matemática (cociente) entre las variables fisiológicas de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica ha sido validada y aplicada en diversos escenarios clínicos especialmente en trauma, choque hemorrágico entre otros. El índice de choque (IC) se ha propuesto como una herramienta útil y confiable en la predicción o detección de hipovolemia y compromiso hemodinámico temprano en pacientes víctimas de trauma, incluso cuando la evaluación de los signos vitales sean normales. Este indicador puede alertarnos en problemas clínicos

potencialmente mortales como hemorragias, o sepsis. Este índice tiene como intervalos 0.5- 0.7, el cálculo de este índice no requiere mayores parámetros hemodinámicos.

Berger et al, comparo la efectividad del IC y la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en presencia de hiperlactatemia para predecir mortalidad a 28 días; esto lo realizó en 2,524 pacientes con sospecha de infección evaluados en el servicio de urgencias: 242 pacientes (15.8%) con un índice de choque positivo (>0.7) tuvieron hiperlactatemia, 226 pacientes (17.5%) con 2 o más criterios de SIRS tenían hiperlactatemia. La incidencia de hiperlactatemia fue 3 veces más alta en pacientes con índice de choque >0.7 y con dos o más características de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El valor predictivo negativo para el índice de choque sin presencia de SIRS pero que tenían hiperlactatemia fue entre 0.95 y la sensibilidad del IC >0.7 y 2 o más criterios de SIRS no se encontraron diferencias significativas.³

Por otro lado Lanspa et al realizó un estudio observacional donde analizaron 25 pacientes en terapia intensiva con diagnóstico de choque séptico; 19 pacientes fueron previamente reanimados en el servicio de urgencias con medición inmediatamente de presión venosa central, frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica. Para la primera carga de volumen de cada paciente sin exceder la PVC más de 8 mmHg con respuesta de menos de un latido por minuto por milímetro de mercurio, esto evidencia una relación negativa fuerte con la respuesta hemodinámica; este dato sugiere que el análisis por separado de la PVC o un índice de choque normal no predice la respuesta a expansión de volumen, pero la combinación de una PVC alta y un IC normal predice que no cambiara el índice cardiaco más del 15% a la respuesta de volumen³.

El índice de choque se ajustó en el estudio realizado para valorar la utilidad de este índice en presencia de cuadros sépticos, por ejemplo, Sankaran y cols estudiaron a 190 pacientes con Neumonía adquirida en la comunidad en correlación con el índice de choque ajustado (ICA) ajustado con la temperatura corporal, para valorar mortalidad y días de estancia intrahospitalaria. Realizaron dos grupos con IC mayor y menor de 1 respectivamente, con objetivo de mortalidad a las 6 semanas, utilizando análisis

estadístico de regresión logística. Se demostró una correlación fuerte entre la tasa de mortalidad utilizando el índice de choque ajustado³.

Con esta evidencia podemos concluir que la utilización del índice de choque en presencia de sepsis se ha utilizado con resultados favorables tanto para mortalidad como para predicción de días de estancia hospitalaria, no siempre con resultados concluyentes pero si con resultados alentadores sobre su utilidad.

Así mismo podemos sustentar que un índice de choque alterado >0.8 predice mortalidad a mediano y largo plazo así como días de estancia intrahospitalaria, teniendo en cuenta de que en casos especiales como en cuadros sépticos se debe ajustar dependiendo de las variables a considerar.

La pregunta a considerar es si el índice de choque puede ser de utilidad en pacientes que no presenten trauma pero se encuentren en el área de urgencias, esto nos lleva a un estudio publicado en el 2012 donde hace referencia la necesidad de utilizar el índice de choque. En este estudio revisaron todos los pacientes que ingresaron al área de urgencias durante un año con rango de edad de 10 a 100 años; congregaron una población de 22 161 pacientes con múltiples patologías, de igual manera realizaron seguimiento de ellos para valorar la mortalidad relacionada con el índice de choque de ingreso, utilizan el corte del IC de entre 0.7 a 1.3, al realizar el análisis estadístico de regresión multivariada se demostró que un IC elevado se correlacionó con la tasa de mortalidad, pero con un índice de choque 0.5 a 0.9 no se correlaciono con la mortalidad⁴.

Esto sustenta la utilidad del IC que en nuestro caso lo utilizaremos sin modificar para calcular no solo la posibilidad de que el paciente presente choque, sino en conjunción con lactato y exceso de base como predictor de gravedad.

Lactato: Conocido como un marcador centinela de hipoperfusión tisular y por ende estado de choque, entenderemos cómo es que se produce hiperlactatemia en estados de crisis hemodinámica y cómo se ha estudiado este marcador como predictor de choque y mortalidad en diversas entidades patológicas. Esto parte desde el conocimiento del metabolismo celular desde el aeróbico y anaeróbico donde se producen moléculas de ATP a expensas de mecanismos diferentes al mitocondrial.

El lactato es una molécula natural producida relativamente a grandes cantidades aproximadamente 20 mmol/Kg/día, es conjugada para formar ácido láctico, producido mayormente durante la glucólisis en condiciones anaeróbicas. Esto se puede explicar por medio de la interacción de la LACTATO DESHIDROGENASA (DHL) donde interactúa con la molécula NADH, piruvato e hidrógeno donde depende de la cantidad de piruvato la cantidad de lactato que se produce.

El piruvato se forma a partir de la glucosa como también de la alanina, alfa-cetoglutarato y por la oxidación parcial de la glutamina, ya que se produce lactato como resultado del metabolismo celular, el encargado de realizar la regulación de niveles de lactato es la mitocondria, donde por medio del co-transportador MTC-4 introduce el lactato en la mitocondria donde regresa a formar parte del compuesto NADH.

El lactato es también considerado como una causa de acidosis metabólica de anión GAP elevado, y se ha relacionado con los niveles de lactato sérico, sin embargo carece de evidencia clara el que sea causa completamente directa. Robergs y cols; argumentaron que la presencia de acidosis en pacientes con ejercicio excesivo es un mito, destacando que la mayoría de los protones acidificantes provienen de la hidrólisis de ATP y la reacción de la glucólisis GAPDH la principal fuente de liberación de protones acidificantes¹¹.



El lactato puede no ser la fuente de acidosis porque la reducción de piruvato a lactato adquiere un protón, siendo la pKa del ácido láctico es mayor que el del ácido pirúvico (pKa 3.86 / pKa 2.50). Robergs y cols también afirmaron que la producción de lactato no está asociada con la producción neta de protones. Además el proceso de glucólisis libera dos protones, cuando uno de los protones está libre es absorbido por la mitocondria para la generación de ATP y la liberación durante la subsecuente hidrólisis de ATP. Cuando la tasa de hidrólisis de ATP excede la síntesis de ATP mitocondrial los protones acumulados causan acidosis metabólica¹¹. Además la relación elevada ADP/ATP activa la glucólisis lo que incrementa el ATP citosólico y la producción de lactato, bajo estas condiciones la formación de lactato por la vía LDH es esencial para recuperación de NAD⁺, y la absorción de protones, funcionando como un buffer temporal entre el metabolismo de la glicólisis y el metabolismo oxidativo¹².

Por lo tanto como causa de acidosis, el lactato retrasa su inicio: primero cuando formando piruvato; segundo cuando es introducido a la mitocondria; tercero cuando el lactato es transportado a través de la membrana celular en 1:1 estequiométricamente el rol con el que ha sido extensamente revisado ¹³. Bajo condiciones normales la acidosis solo se considera transitoria y el lactato es tomado para gluconeogénesis por lo tejidos locales y distantes. Una consideración importante en el choque es que la capacidad del transportador MCT no es infinita, la perfusión del tejido limita el transporte del lactato. Por ejemplo durante el ejercicio exhaustivo el rápido incremento de lactato intracelular permite la caída de la actividad de LDH y como consecuencia acidosis intracelular, más lactato acumulado permite disminuir la tasa de producción del mismo por vía LDH, dejando menor producción de piruvato y por lo tanto inhibiendo la vía de la glicolisis.

LACTATO EN SEPSIS

La concentración de lactato en sangre incrementa cuando la tasa de producción de lactato excede a la tasa de utilización. El incremento de lactato en la sepsis está ligado a la glicolisis celular en la presencia de oxidación mitocondrial baja, la respuesta adrenérgica al estrés, la inflamación y el tejido lesionado son los principales activadores de la glicolisis ¹⁴ por otro lado los niveles de oxígeno tisular en la sepsis es su mayoría suficientes para la producción de ATP mitocondrial y no se ha relacionado con la producción de lactato.

La reducción en el número, la estructura alterada, y la función de la mitocondria más que la hipoxia es la responsable de la disminución de ATP mitocondrial.

La producción de APT mitocondrial es un proceso eficiente que extrae energía de los sustratos metabólicos sin embargo el proceso es relativamente despacio y limitado por la tasa de NADH que va y viene del citosol a la mitocondria. Durante el ejercicio la glicolisis rápidamente provee ATP mediante el secuestro de calcio y la extracción de sodio proveniente del musculo esquelético; la asociado del incremento de la formación de lactato regenera el NAD citosólico, mientras se mantiene la reducción citosólica y la tasa alta de glucolisis. Durante el ejercicio el sistema simpático adrenal es el responsable del incremento de la actividad glucolítica a través de la activación de la Na-K Atpasa y la vía del receptor Beta2. La relación ATP/ADP baja en el citosol permite la activación de la glucolisis. El mismo mecanismo fisiopatológico participa en la sepsis y se ha evidenciado similares o mayores niveles de adrenalina en el plasma de pacientes críticamente

enfermos en comparación con atletas de máximo rendimiento¹⁵ El receptor Beta media la hiperlactatemia lo cual está bien documentado en la sepsis.

En cuanto a los organismos causantes de la sepsis los que tuvieron un mayor aumento son las bacterias gram positivas, que correspondió a 26.3% por año, lo cual llevo a representar 52.1% de todos los casos de sepsis en el año 2000. Otro aspecto importante es que la proporción de pacientes que desarrollo disfunción orgánica múltiple se duplico en el periodo de 1979 a 1984, de 18.8 a 32.6% en el periodo de 1985-2000. En cuanto al riesgo de desarrollar sepsis se encontró un impacto en la relación con las variables demográficas, de raza negra (RR 1.89) y el grupo catalogado como “otros no blancos” (RR1.9). Si se analiza el género, la incidencia fue más alta en hombre con RR 1.28 y con una edad media más joven que las mujeres (hombres 56.9 años vs 62.1 años para mujeres).¹⁰

Las alteraciones del equilibrio ácido base son frecuentes en los pacientes médicos y/o quirúrgicos ingresados en el área de urgencias; por lo tanto el exceso de base se ha asociado con alteraciones hemodinámicas secundarias al estado de hipoperfusión tisular y disminución del volumen intravascular.

El déficit de base o también llamado exceso de base (**BE, del ingles Base Excess**) es la cantidad de acidosis o alcalosis metabólica que necesita ser adicionada a una muestra de sangre entera *in vitro* para restaurar el pH de la muestra a 7.4000 mientras la pCO₂ se mantenga en 40mmHg. El déficit de base en sangre fue introducida en 1950 por Ole Siggar-Andersen con la idea de cuantificar el componente no respiratorio en el equilibrio acido-base; Esto permite proponer al exceso de base como un marcador de choque, tal como lo establece el estudio realizado en Reino Unido donde pretende establecer al exceso de base como clasificador del estado de choque en pacientes víctimas de trauma en contra parte con la clasificación del ATLS (Attention trauma life support), en este estudio se propone caracterizar una nueva clasificación utilizando el déficit de base en 4 clases: Clase I (no choque) con déficit de base < 2mmol/l; Clase II (choque leve) de 2.0 a 6.0 mmol/l, clase III (choque moderado) 6.0 – 10.0 mmol/l y Clase IV (choque grave) >10.00 mmol/l. En ese estudio se valoraron 16,350 pacientes identificados en el registro nacional de trauma de Reino Unido, y se realizó el análisis estadístico mostrando relación clínica con el déficit de base, como por ejemplo se encontró una relación directa del déficit de base con hipotensión arterial la cual se

observó en pacientes con déficit de base de más de 10mmol/l; así mismo entre más déficit de base más necesidad de concentrados eritrocitarios en pacientes víctimas de trauma.

Existe una relación entre el nivel de déficit de base con las características clínicas de los pacientes, por ejemplo en el estudio al cual se hace referencia se aprecia que entre mayor es el nivel de déficit de base el paciente se presentó con menores cifras de tensión arterial sistólica, así como aumento en el índice de choque y aumentó el porcentaje de pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea, de igual forma al realizar el análisis con las medicinas bioquímicas de rutina se encontró una relación directa con el déficit de base, como por ejemplo los pacientes que se clasificaron como clase IV con un déficit de base mayor de 10 se encontró mayor niveles de lactato, menor niveles de hemoglobina y plaquetas; lo que nos hace pensar que puede utilizarse como un marcador de gravedad en pacientes víctimas de trauma; se reporta una asociación entre el déficit de base y la mortalidad con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 58%. por lo que se propone realizar estudios que sustenten su uso como marcador de gravedad en pacientes víctimas de cuadros sépticos graves.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es una de las principales causas de muerte en las unidades de atención médica crítica, siendo así muy frecuente en la sala de urgencias y de choque.

En sepsis y choque séptico existe una desregulación de apoptosis en células tisulares e inmunes, lo que se relaciona con disfunción orgánica e inmunosupresión, y esto a su vez se asocia con elevada mortalidad. A pesar de los avances en la comprensión y el tratamiento de la sepsis, el choque séptico sigue siendo un problema masivo de salud en todo el mundo, la mortalidad comprende entre 25-50% de pacientes gravemente enfermos¹; la cual se ha visto afectada directamente por el tiempo de acción por lo que actualmente en la literatura se hace énfasis en el inicio temprano de tratamiento y en el reconocimiento de complicaciones; por lo anterior, vemos la necesidad de tener índices de predicción de complicaciones hemodinámicas en el área de urgencias para poder valorar más eficazmente a un paciente séptico y consecuentemente, reconocer a tiempo y dar inicio del tratamiento de manera precoz y así incidir en la disminución de la mortalidad. Por lo anterior, estudiaremos los biomarcadores que tenemos disponibles en nuestro medio, para determinar su utilidad en el manejo de pacientes críticamente enfermos por sepsis.

La determinación de lactato sérico forma parte de un grupo amplio de biomarcadores en pacientes sépticos, el cual tiene la ventaja de ser barato, rápido y de fácil acceso en casi todos los niveles de atención médica; por lo que será utilizado en nuestro estudio, para determinar su utilidad como predictor de complicación en pacientes con choque séptico.

Por otro lado, el índice de choque, que se encuentra muy estudiado en pacientes víctimas de trauma, predice la mortalidad a 28 días en pacientes con inestabilidad hemodinámica, sin encontrarse plenamente validado para pacientes no traumáticos, por lo que en busca de esta validación, se analiza su utilidad y participación en pacientes con sepsis y choque séptico.

El déficit de base es otro marcador encontrado en la gasometría, que nos permite conocer un panorama actual del estado ácido base intravascular del paciente, que de igual manera al índice de choque se encuentra validado para pacientes traumáticos sin incluirse su uso en pacientes sépticos, por lo que se pretende incluir en la lista de

biomarcadores precoces para el manejo de pacientes sépticos. De esta manera se pretende conocer de manera estadística la utilidad de estos marcadores, tanto de manera aislados como en conjunto para poder predecir en aquellos pacientes sépticos la posibilidad de complicaciones hemodinámicas y así actuar de manera precoz con este tipo de pacientes, con el fin de incidir en la reducción de la mortalidad de pacientes gravemente enfermos con choque séptico, en la unidad de urgencias médicas de nuestro hospital.

JUSTIFICACIÓN

Se estima que en el mundo, alrededor de 20 a 30 millones de pacientes son afectados cada año por sepsis, y se dice que por cada hora que pasa, mueren 50 pacientes alrededor del mundo. En los países desarrollados, los casos de sepsis aumentaron su tasa anual un 8% a 13% en relación a la década pasada. Generando, actualmente más muertes que la suma de muertes por cáncer de mama e intestino, existiendo diversos motivos para que esto esté sucediendo: el envejecimiento de la población, la realización de intervenciones de alto riesgo en todos los grupos etáreos, así como la resistencia a antibióticos de amplio espectro e infecciones más agresivas. Siendo en los países subdesarrollados, la malnutrición, la pobreza, la falta de acceso a vacunas y los tiempos de tratamiento contribuyentes a la mortalidad. Los pacientes que ingresan a los hospitales por sepsis presentan mayor gravedad y tienen estancias más prolongadas que los que ingresan por otros motivos.

Gran parte de los casos de muerte por sepsis, se debe a un diagnóstico tardío, ya sea por falta del reconocimiento del área médica de las complicaciones asociadas o bien por falta de recursos médicos.

En EUA se ha visto que la sepsis está teniendo una epidemiología evolutiva, ya que a finales del decenio de 1970 ocurrían 164 mil casos, para el año 2000 la incidencia aumentó a 650 mil*

Según un estudio realizado por Carrillo y colaboradores en México, ocurren 40,957 casos por año, con mortalidad de 30%, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes, siendo los costos de atención ascienden de 600,000 a 1, 870,000 pesos mexicanos, lo que demuestra la repercusión de la sepsis en nuestro país.**

De acuerdo al Anuario Estadístico 2015 realizado por la Dirección de Planeación y Desarrollo del Sistema Administrativo, de nuestro "Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", se publica estadística de Enero- Diciembre 2014- 2015 en el servicio de Urgencias, que existieron un promedio de 60,870 consultas durante el año 2015, con 12, 222 ingresos hospitalarios, siendo el principal motivo de consulta el dolor abdominal localizado en parte superior, seguido de infección de vías urinarias, 2207 y 2055 respectivamente; en cuanto a patología quirúrgica apendicitis aguda ocupó el primer lugar

de causa de ingreso con 573 pacientes. Con respecto al diagnóstico de ingreso como sepsis se reportan 162. En cuanto a los reportes de causas de defunción se presenta como primer opción estado de Choque con total de 233 casos y 21 casos de sepsis de sitio no especificado.

Debido a la importancia de los cuadros sépticos y complicaciones hoy en día, dados por su alta mortalidad y sobre todo por encontrar una mejor estrategia de abordar al paciente de manera inicial en el servicio de urgencias, se decide realizar una investigación para valorar el panorama de abordaje de los pacientes diagnosticados con sepsis y sobre todo en aquellos que progresan a choque séptico

Este estudio se realizó con pacientes diagnosticados con sepsis en el área de urgencias, independientemente del foco infeccioso se valorará el índice de choque, lactato sérico y déficit de base; al ingreso donde se valoró la predicción de choque séptico tanto de manera particular como en su conjunto

OBJETIVO GENERAL.

Discriminar el índice de choque, lactato y exceso de base como predictores de estado de choque en presencia de sepsis, al ingreso en pacientes del departamento de Urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Describir los pacientes que ingresan con diagnóstico de sepsis en el área de urgencias

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Se puede establecer el lactato, déficit de base e índice de choque como predictores de choque en presencia de sepsis al ingreso al departamento de urgencias?

HIPÓTESIS

La determinación de cifras anormales de lactato ($>2\text{mmol}$), déficit de base (>-2) e índice de choque > 1 determinadas al ingreso a urgencias en presencia de sepsis de diferentes fuentes son predictores de choque séptico dentro del departamento de urgencias

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

Estudio realizado en el servicio de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de enero 2016- Junio 2016, de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

REALIZACION DEL ESTUDIO

Se realizó el estudio considerando variables hemodinámicas de ingreso, así como cálculo de índice de choque, determinación de lactato, y déficit de base; dando seguimiento para determinar si la presencia de alteraciones en estos biomarcadores e índice sirven para predecir la complicación hemodinámica dentro de un paciente séptico posterior a la reanimación inicial, así como estatificación de pacientes de acuerdo a índices de mortalidad por lo que se calculara escala SOFA.

POBLACIÓN ESTUDIADA.

Pacientes adultos que ingresaron al servicio de urgencias con el diagnóstico de sepsis.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Está constituido por todos los pacientes con diagnóstico de sepsis (N=40), hospitalizados en el periodo establecido en la unidad de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio con 40 pacientes del servicio de urgencias que ingresaron con diagnóstico presuntivo de sepsis de diversas fuentes, abdominal, urinario, tejidos blandos, etc. Y se determinaron variables continuas demográficas, signos vitales, y gasometría arterial, con esto se determinaron las siguientes variables. Variable desenlace choque el cual se encuentra definido como determinación de Lactato $>2\text{mmol/L}$; y como variables

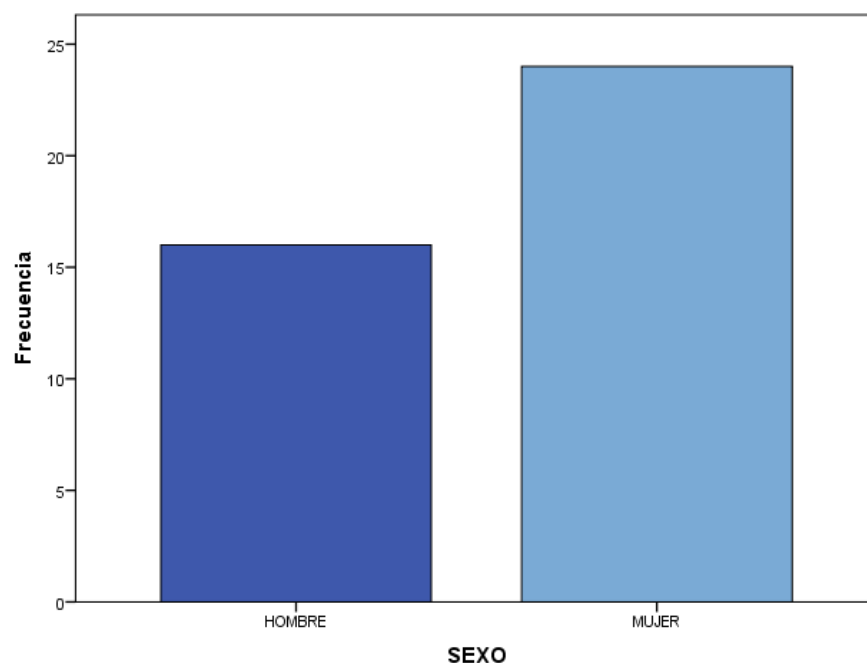
independientes exceso de base e índice de choque. Se calculó índice de choque como se describe en el marco teórico, determinando como resultado de corte 1 para los que se encuentran en riesgo de choque; el exceso de base se determinó a partir de -2 como se hace referencia en el marco teórico. Se determinó SOFA como marcador de mortalidad y gravedad del paciente séptico.

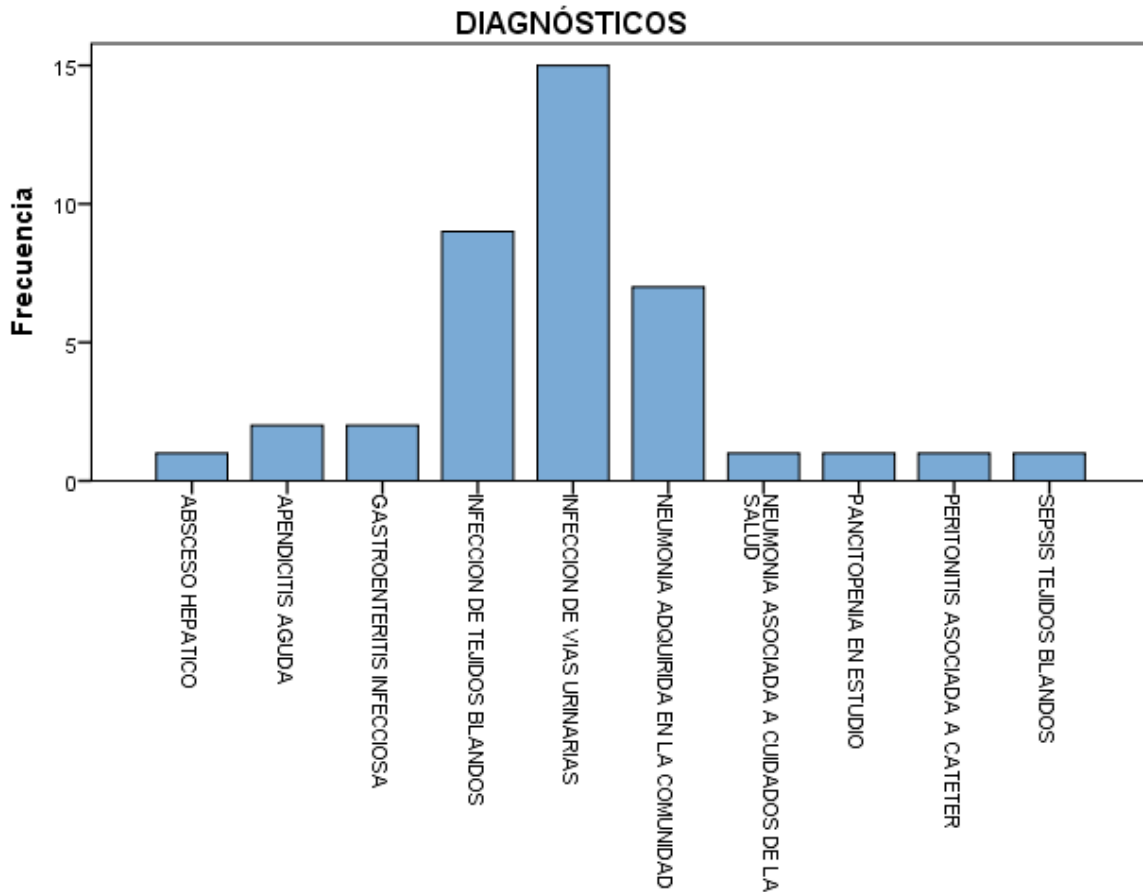
ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó análisis con estadística descriptiva, e inferencial utilizando el programa SPSS 2010 windows. Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión; así como pruebas normalidad Shapiro Wilk. Para las pruebas paramétricas se realizó prueba t de student, y para las no paramétricas U de Mann-Whitney; para determinar relación entre las variables dependiente e independiente se realizaron Curva ROC. Se muestran los resultados en tablas, gráficas de barras.

RESULTADOS

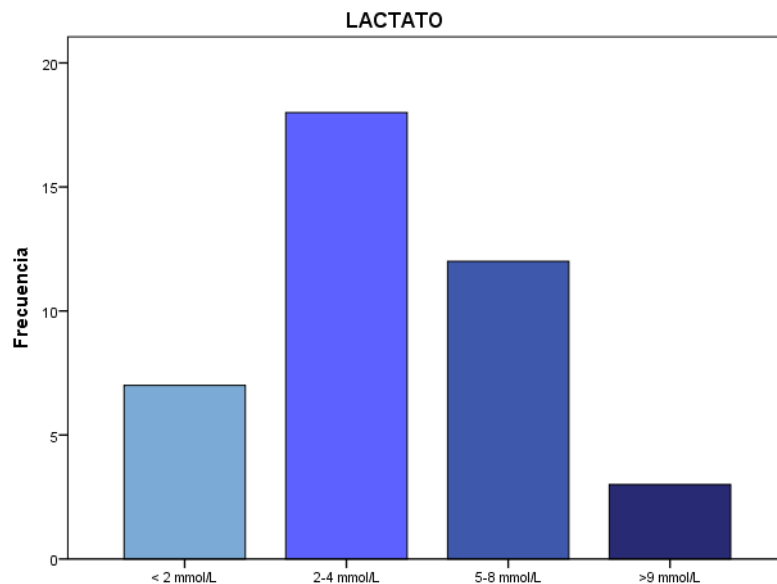
Se analizaron 40 pacientes con indicación de ingreso al área de urgencias durante el periodo de enero- junio del 2016; con promedio de edad de 56 años, predominando el género femenino (60%); con diagnóstico presuntivo de sepsis de diversas fuentes, siendo la más frecuente: infección de vías urinarias con un porcentaje de 37.5%, seguida por infección de tejidos blandos en presencia de diabetes mellitus tipo 2 con 22.5% y en tercer lugar neumonía adquirida en la comunidad 17.5%; como se observa en las gráficas siguientes.

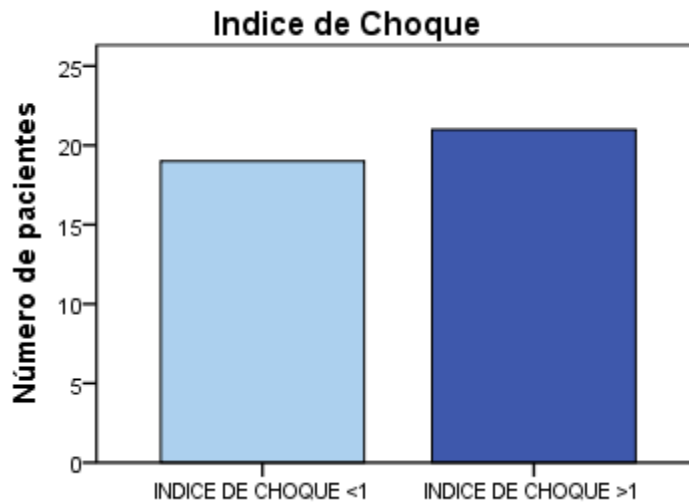
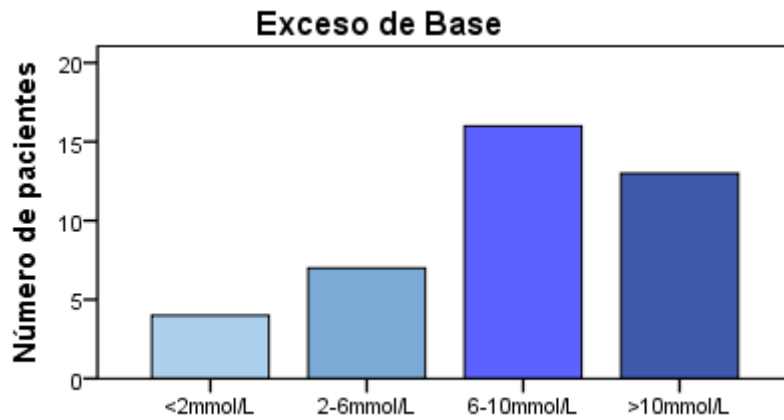




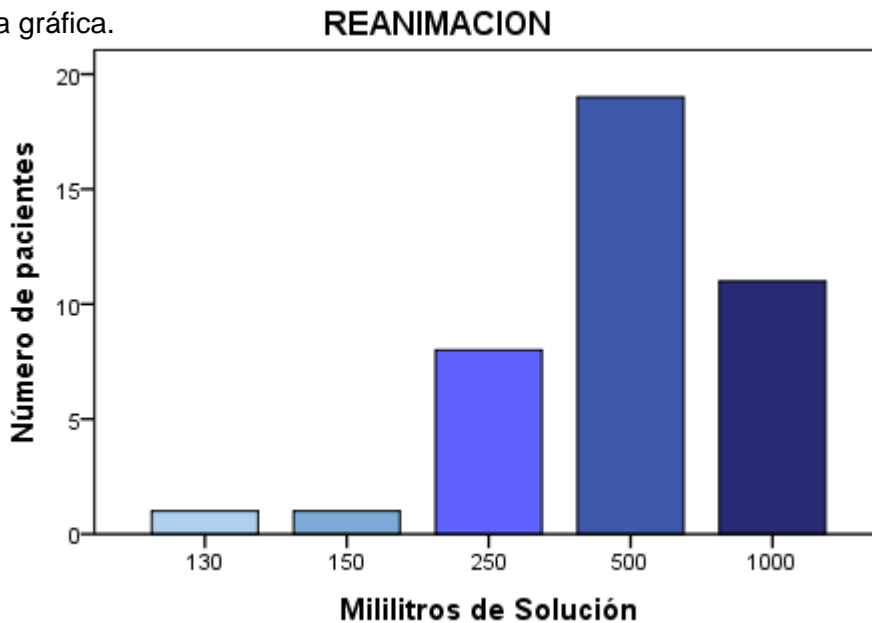
En todos los pacientes a su ingreso se determinó el índice de choque, así como la medición de lactato y exceso de base; donde el 47.5% (19 pacientes) de los pacientes presentó un índice de choque <1, que denota baja probabilidad de choque al ingreso; no así con la determinación de lactato con 83.5% (33 pacientes) con cifras mayores de 2mmol/L que indican probabilidad de hipoperfusión tisular; dato congruente con el exceso de base con 36 pacientes (90%) con cifras >2mmol/L con significado similar.

En nuestro estudio únicamente cuatro pacientes presentaron un resultado de la escala de SOFA mayor de 15 puntos que indica mortalidad >80%.





En cuanto a la reanimación hídrica inicial que se utilizó, podemos observar que sigue siendo la terapia de restitución de volumen más frecuente, la solución Hartmann con porcentaje de utilización del 55%, cuya cantidad empleada dependió de las características clínicas de los pacientes, que varió de forma importante como podemos ver en la gráfica.



En la estadística inferencial al realizar el análisis de normalidad con la prueba de Shapiro Wilk los resultados de lactato, talla y peso resultaron anormales; y exceso de base, índice de choque y edad resultaron normales. El resultado de lactato dentro de la anomalidad nos sugiere que no hay interferencia con la variable dependiente (choque).

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
LACTATO	.252	40	.000	.870	40	.000
BEecf	.158	40	.013	.952	40	.091
IC	.120	40	.148	.966	40	.259
EDAD	.102	40	.200	.968	40	.318
PESO	.171	40	.005	.897	40	.002
TALLA	.203	40	.000	.725	40	.000

Para las pruebas paramétricas o normales, se utilizó prueba de t de student resultando de 0.71 para el exceso de base, 0.454 para el índice de choque y 0.049 para la edad; demostrando solo significado estadístico únicamente en el exceso de base y en edad ;lo cual no interfiere para el análisis utilizado en nuestro estudio.

Prueba de muestras independientes

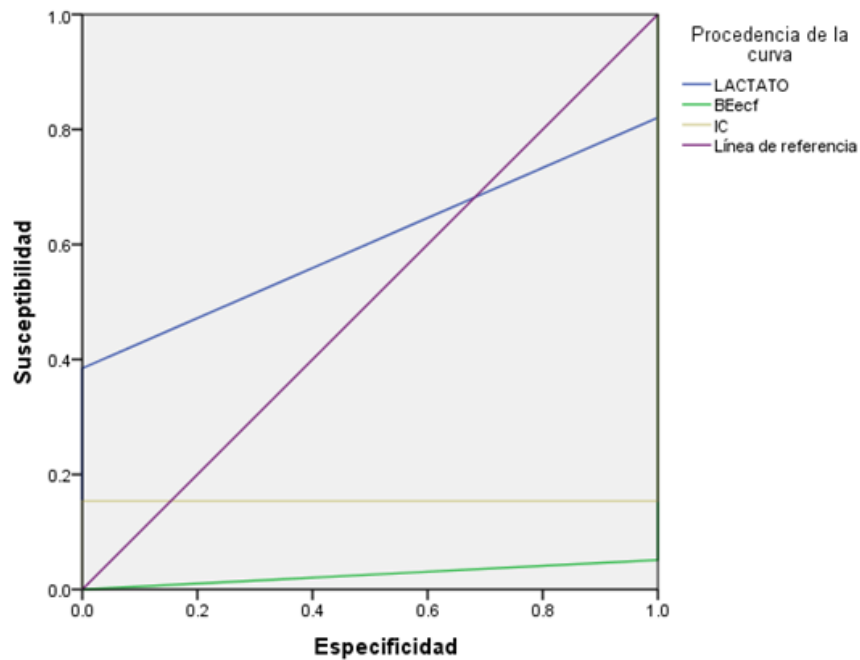
		Prueba T para la igualdad de medias			
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia
					Inferior
BEecf	Se han asumido varianzas iguales	.071	-11.0256	5.9348	-23.0400
	No se han asumido varianzas iguales	.	-11.0256	.	.
IC	Se han asumido varianzas iguales	.454	-.3154	.4165	-1.1586
	No se han asumido varianzas iguales	.	-.3154	.	.
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	.049	33.103	16.242	.223
	No se han asumido varianzas iguales	.	33.103	.	.

Para las pruebas no paramétricas o anormales, se utilizó U de Mann-Whitney encontrando significado estadístico bilateral para lactato de 0.711, para el peso de 0.87 y para la talla de 0.89; lo cual no interfiere para el análisis utilizado en nuestro estudio.

Estadísticos de contraste^a

	LACTATO	PESO	TALLA
U de Mann-Whitney	15.500	.000	.000
W de Wilcoxon	16.500	1.000	1.000
Z	-.370	-1.713	-1.700
Sig. asintót. (bilateral)	.711	.087	.089
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.800 ^b	.050 ^b	.050 ^b

Se generó curva CROC para comparar nuestras tres variables independientes encontrándose lo siguiente: Lactato con valor de 0.603 lo cual lo cataloga como un test regular, para exceso de base 0.26 e índice de choque de 0.154 determinándolos como test malos para la determinación de choque.



CONCLUSIÓN.

El presente estudio muestra el análisis de una población de pacientes previamente diagnosticada con sepsis, de diversas fuentes, que ingresaron al área de urgencias de nuestro hospital, que como es sabido, es centro de referencia nacional para la atención de pacientes gravemente enfermos que requieran atención de primero, segundo y tercer nivel de atención médica.

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar si la medición de lactato, exceso de base e índice de choque en conjunto, pudieran ser buenos marcadores pronósticos para predecir el choque séptico.

Éstos marcadores han sido ampliamente estudiados por separado, en diversas entidades nosológicas, tales como trauma, hipovolemia, sepsis etc; pero no hay estudios que validen los tres marcadores en conjunto como predictores de choque séptico.

De acuerdo a la evidencia, se considera al lactato como el mejor marcador de hipoperfusión tisular, debido a su alta sensibilidad y especificidad, en valores mayores a 2 mmol/L.

Por su parte, el exceso de base, estudiado desde hace 4 años, está validado en pacientes víctimas de trauma; así también el índice de choque; el cuál, los últimos diez años no solo se ha utilizado en éstos últimos, sino también en pacientes sépticos y en patologías diversas.

Nuestro estudio, al tener una población pequeña, podría verse limitado. Sin embargo, como se nos ha mostrado en los resultados existe una tendencia de que el exceso de base y el índice de choque podrían convertirse en unos años en marcadores de choque séptico tan importantes como el lactato.

En cuanto a la reanimación inicial utilizada en nuestro medio, se puede observar que existe preferencia por el uso de la solución Hartmann, indicada por la literatura mundial como la mejor solución para reanimar de manera inicial en casos con choque séptico, debido al aporte de electrolitos adecuado y al tener una osmolaridad menor a la solución salina al 0.9%. Cabe mencionar que la cantidad de solución empleada para la reanimación inicial no superó los 1000 ml y en la gran mayoría fue de 500 ml, lo que

apoya las nuevas recomendaciones sobre reanimación, donde es trascendental para evitar complicaciones secundarias a la sobrecarga de líquidos.

Son necesarios más estudios que incluyan poblaciones mayores, así como considerar la vigilancia durante las primeras horas posteriores a la reanimación inicial, con el fin de demostrar la validación de estos marcadores, no solo al ingreso sino también a largo plazo.

Se concluye que el lactato continúa siendo el mejor marcador de hipoperfusión tisular. Por su parte, el exceso de base y el índice de choque continuarán siendo herramientas útiles para conocer el estado actual del paciente, no así como predictores de choque; aunque esta consideración queda en duda ya que son necesarios nuevos estudios en donde lo que ahora se observa como tendencia podría llegar a ser significativo y útil.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. Vance Beck¹, Dan Chateau², Gregory L Bryson¹, Amarnath Pisipati³, Sergio Zanotti⁴, Joseph E Parrillo⁵, Anand Kumar and The Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group.
- 2.- Caracterización de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Central del Hospital General de México. Santillán-Pérez Juan, Sánchez-Velázquez Luis. Rev.Med Hosp Gen Mex 2013; 76(4) 181-186
- 3.-Utility of the Shock Index in patients With sepsis. Jim Tseng, BS. The American Journal of the MEDical Sciences. 349,6 June 2015
- 4.-Modified shock index and mortality rate of emergency patients. Ye-cheng Lin, Ji-hai Liu. World J Emerg Med. Vol 3. No 2, 2012
- 5.- Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Raúl Carrillo-Esper, Jorge Carrillo-Cordova, Luis Carrillo-Cordova. Cir Ciruj 2009;77:301-308.
- 6.- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. R. Phillip Dellinger, MD.; Mitchell M. Levy, MD. February 2013. Volume 41. Number 2
- 7.- Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. Ismail Cienl, MD, PhD; Steven M. Opal,MD. Critical Care Med 2009 Vol. 37, No.1
- 8.- Caracterización de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Central del Hospital General de México. Santillán-Pérez Juan, Sánchez-Velázquez Luis. Rev.Med Hosp Gen Mex 2013; 76(4) 181-186
- 9.- Sepsis and endothelial permeability. Warren L. Lee. N Engl J Med 363:7 August 12, 2010

- 10.- Nuclear Factor –kB and its role in sepsis-Associated Organ Failure. Edward Abraham. The Journal of Infections Diseases 2003:187
- 11.- Acute renal failure. Norbet Lameire. Wim Van Biesen. Lancet 2005; 365: 417-30
- 12.- Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. Carrillo Esper Raul. Peña Perez Carlos. Academia Nacional de Medicina 2015.
- 13.- Robergs RA. Ghiasvand F. Parker D (2004) Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Inter Comp Physiol 287:R502-R516
- 14.- Bergersen LH (2015) Lactate transport signaling in the brain: Potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. J Cereb Blood Flow Meta. 35:176-185.
- 15.- Halestrap AP (2013) Monocarboxylic acid transport. Compr Physiol 3:1611-1643
- 16.- Levy B, Desebbe O, Montemont Ch, Gibot S (2008) Increased aerobic glycolysis through beta 2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states.
- 17.- Febbraio MA. Lambert DL. Estarkie RL. (1988) Effect of epinephrine on muscle glycogenolysis during exercise in trained men. J Appl Physiol 64:465-470.